



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 113/2023 z dnia 25 września 2023 roku
w sprawie oceny leku Opdualag (niwolumab + relatlimab) w ramach
programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon
śluzowych (ICD-10: C43)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdualag (niwolumab + relatlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 863 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476.

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. Wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980- 2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost

zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet. W podręczniku Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Komparatorami dla ocenianego leku były niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii oraz terapia skojarzona niwolumabu z ipilimumabem.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia czerniaka stosuje się immunoterapię pembrolizumabem w monoterapii lub niwolumabem w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. Z kolei u chorych z obecną mutacją BRAF V600 można zastosować również terapię celowaną inhibitorami BRAF/MEK (wemurafenib i kobimetynib, dabrafenib i trametynib, enkorafenib i binimetynib). Wszystkie powyższe opcje terapeutyczne są refundowane w warunkach polskich w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, w ramach programu lekowego B.59.

Na podstawie danych z aktualnej praktyki klinicznej wiadomo, że tylko około 25% pacjentów z mutacją BRAF V600 otrzymuje w 1 linii terapię celowaną i można przyjąć, że grupę tę w zdecydowanej większości stanowią pacjenci, u których immunoterapia ze względu na profil toksyczności nie jest terapią optymalną. Schemat złożony z niwolumabu i relatlimabu nie będzie stanowić alternatywy, gdyż pod względem profilu bezpieczeństwa jest opcją mniej korzystną niż monoimmunoterapia.

Dowody naukowe

W publikacji pełnotekstowej Long 2023 wyniki dotyczące skuteczności klinicznej NIWO+REL różnią się od tych przedstawionych przez wnioskodawcę. Dla mediany okresu obserwacji równej 19,3 miesiąca mediana PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) wyniosła 10,2 miesiąca (204 zdarzenia, 95% CI: 6,5-14,8) w grupie NIWO+REL, natomiast w grupie NIWO mediana PFS wyniosła 4,6 miesiąca (233 zdarzenia, 95% CI: 3,5-6,4) – HR wyniósł 0,78 (95% CI: 0,64-0,94). Częstość PFS w 12-stym miesiącu wynosiła 48% w grupie NIWO+REL oraz 36,9% w grupie NIWO. W 24. miesiącu wyniosła 38,5% oraz 29% odpowiednio. Dla mediany okresu obserwacji równej 19,27 miesiąca nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego między badanymi grupami. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Long 2023 mediana OS (przeżycie całkowite) nie została osiągnięta dla grupy NIWO+REL – stwierdzono 137 zgonów (95% CI: 34,1 miesiący-nie osiągnięto górnej granicy). W grupie

NIWO mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca – 160 zdarzeń (95% CI: 25,2 miesiąca – nie osiągnięto górnej granicy).

HR dla OS między grupami nie był IS, wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64-1,01, P=0,059). Przeżycie w 12. miesiącu wnosilo 77% w grupie NIWO+REL oraz 71,6% w grupie NIWO. W 24. miesiącu 63,7% i 58,3% odpowiednio. W 36. miesiącu 55,8% i 48,8% odpowiednio.

Stosowanie terapii NIWO + REL w porównaniu do NIWO w monoterapii wiązało się z istotną statystycznie większą o ponad 50% szansą na ogólną odpowiedź na leczenie (RR=1,51 [1,12; 2,04]).

W publikacji pełnotekstowej Long 2023 stwierdzono, iż ogólna odpowiedź na leczenie w grupie NIWO+REL wyniosła 43,1% (95% CI: 37,9-48,4), w grupie NIWO wyniosła 32,6% (95% CI: 27,8-37,7). OR (iloraz szans) między grupami wyniósł 1,6 (95% CI: 1,2-2,2). Całkowita i częściowa odpowiedź w grupie NIWO+REL była równa 16,3% i 26,8% odpowiednio. W grupie NIWO 14,2% i 18,4% odpowiednio.



Z analizy klinicznej wynika, iż istnieją różnice na niekorzyść NIWO+REL w zakresie bezpieczeństwa.

Podsumowując, wyniki analizy klinicznej wskazują na IS wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów stosujących NIWO+REL porównaniu do NIWO w monoterapii oraz PEMBR w monoterapii. Nie wykazano przewagi dla przeżycia bez progresji w porównaniu do terapii NIWO+IPI. Dodatkowo stwierdzono IS częściej występującą ogólną odpowiedź na leczenie NIWO+REL vs. NIWO. Ogólna odpowiedź na leczenie NIWO+REL (36 %) jest niższa w porównaniu do terapii NIWO+IPI – 46%/54%. Nie stwierdzono żadnych IS różnic pod względem przeżycia całkowitego.

Problem ekonomiczny

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdualag nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA.

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO albo PEMBR jest droższe i skuteczniejsze.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO + IPI jest droższe i równie skuteczne.

Główne argumenty decyzji

- *Oferta cenowa jest nieefektywna kosztowo.*
- *Zasadne jest skonstruowanie oferty cenowej w sposób bardziej efektywny kosztowo.*
- *Występujące różnice w zakresie bezpieczeństwa na niekorzyść NIWO + REL.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.31.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdualag (niwolumab + relatlimab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)«”; data ukończenia: 14.09.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.